

5) Die Organe enthalten in physiologisch frischem Zustande keine Bernsteinsäure. Wo sie sich in diesen findet, ist sie als postmortales Produkt anzusehen; sie ist also kein Stoffwechselprodukt der animalen Zellen, sondern der Mikroorganismen.

6) Beim Stehen sauer gewordene und Monate lang aufbewahrte Milch enthält Bernsteinsäure. Bei der bakteriologischen Untersuchung derselben findet man unter anderem einen kurze Stäbchen bildenden Bacillus, welcher auf Gelatine runde, scharf abbegrenzte, verflüssigende Colonien bildet. Impft man Milch mit einer Cultur dieser Kurzstäbchen, so bildet sich in ihr nach wenigen Tagen Bernsteinsäure.

Zum Schluss erfülle ich die ebenso ehrenvolle, wie angenehme Pflicht, Herrn Prof. E. Salkowski für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die freundlichst jeder Zeit gewährte Unterstützung bei derselben meinen innigsten Dank auszudrücken.

XXIV.

Die Entstehung der zelligen Infiltration bösartiger Tumoren.

Von W. Heidemann,

I. Assistenten am Pathologischen Institut der Universität Greifswald.

In Bd. 129 dieses Archivs (S. 77) habe ich Untersuchungen mitgeteilt über die Entstehung und die weiteren Schicksale der kleinzelligen Infiltration in der Umgebung von Carcinomen; ich habe damals gefunden, dass die kleinzellige Infiltration aus einer Umwandlung des Gewebes hervorgegangen ist, bei welcher im derben Fasergewebe an der Grenze des Carcinoms viele neue Zellen auftreten, welche hart an den Krebszapfen meist jungen Gewebszellen oder Leukocyten ähnlich sehen, dagegen in der Nähe der derben ruhenden Nachbarschaft solche Formen enthalten, die weder mit diesen Aehnlichkeit haben, noch überhaupt als voll ausgebildete Zellen zu betrachten sind.

Wer die Wandlungen, welche die Ansichten über die Entstehung dieser „kleinzelligen Infiltration“ an der Grenze wuchernder Krebszapfen im Laufe der letzten Decennien durchgemacht haben, verfolgt, der muss sich ebenso sehr über den Wechsel der Anschauungen als über die Motive wundern, die diesen Wechsel veranlassten. Nachdem bis vor etwa 30 Jahren Virchow dem Bindegewebe den Hauptantheil bei der Bildung der zelligen Infiltration zugeschrieben und hierfür 'zahllose Beobachtungen beigebracht hatte, genügten die Beobachtungen der Auswanderungsfähigkeit der Blutzellen durch Cohnheim und Andere vor und nach ihm, um bei sehr vielen Untersuchern das Bestreben wachzurufen, in den auf irgend welche Reize hin in den Geweben zahlreicher hervortretenden Zellen, so viel als möglich mit dem Blut- oder Lymphstrom eingewanderte Zellen zu erblicken, obwohl irgend welche positive Beobachtungen hierfür, soweit es die Carcinome betrifft, niemals gemacht worden sind. Eine erhebliche Modification erfuhr diese Anschauung bereits, als durch Entdeckung der Karyokinese und genauere Erforschung des Wesens der Zelltheilung die Möglichkeit der Betheiligung der fixen zelligen Elemente der Gewebe an der Entstehung der kleinzelligen Infiltration sicher gestellt wurde. Bekanntlich sind mitotische Theilungsfiguren in Carcinomen weit früher in Krebszellen als in der diese umgebenden kleinzelligen Infiltration beobachtet worden und auch, nachdem dies erfolgt war, ist niemals eine Untersuchung darauf gerichtet gewesen, ob denn neben dieser sichergestellten Thatsache auch noch die früher hypothetisch angenommene Emigration an der Entstehung der kleinzelligen Infiltration einen Antheil habe. Soweit ersichtlich, hat die Aehnlichkeit oder Uebereinstimmung kleiner Zellen der Infiltrationszone mit farblosen Blutkörperchen ausgereicht, um sie als ausgewandert zu bezeichnen; die grossen sternförmigen Gebilde sind eo ipso als Bindegewebszellen erkannt worden und die bei unserer Beschreibung vorzugsweise berücksichtigten kleinsten Kernformen ohne Zellsubstanz, die im Verlaufe der Fibrillenbündel oder elastischen Fasern gelegen sind, sind ausser Beachtung geblieben.

Die Erklärung hierfür liegt vielleicht darin, dass die Gewebelehre von ihren ersten Anfängen an aufgebaut ist auf dem

Vergleiche der verschiedenen Gewebsarten, die alle, weil sie Fasern enthielten, als *Tela fibrosa* oder Bindegewebe zusammengefasst worden sind.

Von diesem einheitlichen „Bindegewebe“ giebt es nun nahezu so viele Modificationen, wie es verschiedene Organe giebt, und wer in dem Lehrbuch von Kölliker die verschiedenen Modificationen des Bindegewebes studirt hat, wird zu dem Ergebniss kommen, dass jeder Grad des Kern- oder Zellenreichtums an gewissen Stellen und zu gewissen Zeiten als normal zu betrachten ist, woraus dann hervorgeht, dass man an der Grenze von Carcinomen nur dasjenige als wirklich pathologisch angesehen hat, was dem Bau des Granulationsgewebes entspricht, während man eine mässige Vermehrung der offenbar dem Bindegewebe angehörnden Kerne und Zellen immer noch als im Rahmen des „normalen Bindegewebstypus“ liegend erachtet hat. Anstatt also nur dasjenige normal zu nennen, was in dem erkrankten, vom Krebs ergriffenen Organe in einiger Entfernung vom Tumor sich zeigt, und jede hiervon abweichende erhebliche Vermehrung von Bindegewebskörpern in der Nähe des Tumors schon als pathologisch zu betrachten, so hat man sich damit begnügt, festzustellen, dass Bindegewebe mit gleich reichlichen Kernen, unter anderen Umständen, an anderen Organen, in anderem Lebensalter, bei anderen Thierklassen normal vorkommt. Der Schwerpunkt meiner früheren Beweisführung liegt darin, dass erstens diese in der Peripherie der Geschwülste liegenden vermehrten Bindegewebskörperchen die Vorstufen der sogenannten kleinzelligen Infiltration sind, und zweitens, dass diese im Verhältniss zur normalen Nachbarschaft vermehrten Bindegewebskerne und Zellen an dem Orte, an welchem wir sie finden, zum Vorschein gekommen sind, ohne dass dabei eine Einwanderung oder eine Vermehrung im Sinne der Nucleation und Cellulation stattgefunden hätte.

Ich mache also den Anhängern der Emigrationstheorie den Vorwurf, dass sie bei der Beurtheilung der Entstehung der zelligen Infiltration erstens die oft sehr zahlreichen kleinen schmalen länglichen Kerngebilde ohne Zellleib als etwas Besonderes übersehen oder ihre Bedeutung für die Entstehung der „zelligen Infiltration“ nicht genügend anerkannt haben, dass sie zweitens

die ausgebildeten, aber kleinen Zellformen durch Einwanderung erklärt haben, ohne die Möglichkeit, dass auch leukocyten-ähnliche Zellgebilde aus den Geweben entstehen können, genügend zu berücksichtigen. Ich werde in der nun folgenden Beweisführung den Gegenstand der Controverse der Art behandeln, dass ich zunächst Geschwülste bespreche, deren zellige Infiltration hauptsächlich aus den kleinen schmalen Kernformen besteht, welche als die Vorstadien der kleinzelligen Infiltration zu betrachten sind, dass ich zweitens solche zelligen Infiltrationen behandle, die zum grossen Theil aus ausgebildeten Zellformen bestehen; hierbei werde ich die Eventualität einer Entstehung auf mitotischem und amitotischem Wege oder durch Einwanderung erörtern, und die Gründe anführen, die für eine Entstehung dieser Zellen *in loco* sprechen.

Eine grosse Anzahl der von mir in den letzten 2 Jahren auf diese Frage hin untersuchten Objecte, wurde mir durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Helferich und Herrn Geheimrath Pernice und ihrer Herren Assistenten sehr oft sogleich bei der Operation zur Fixirung übergeben, wofür ich auch an dieser Stelle nochmals meinen besten Dank ausspreche.

Auch die in meiner früheren Abhandlung beschriebenen Präparate waren zum grössten Theil, theils von mir selbst, theils von den Herren Assistenten der chirurgischen Klinik direct bei der Operation in Fixationsflüssigkeit gebracht, so dass ich den mir von Hansemann (dieses Archiv, Bd. 133, S. 147) gemachten Einwand, dass nur unmittelbar bei der Operation lebenswarm fixirte Objecte eine sichere Chromatinfärbung geben, für erledigt ansehe. Derartige rein technische Fragen, mit denen sich jeder Histologe fast tagtäglich beschäftigt, auf Grund von bekannten Thatsachen ausführlich zu erörtern, halte ich in Rücksicht auf den Leser nicht für zulässig.

Von einer ausführlichen Beschreibung meiner sehr zahlreichen Präparate sehe ich jedoch deshalb ab, weil ich die Ueberzeugung gewonnen habe, dass sich eine Verständigung über die schwebenden Fragen doch nur am concreten Object erzielen lässt. So viel es angeht, werde ich mich auf die früher gegebenen Abbildungen und auf Photogramme in dem Atlas der Gewebelehre von P. Grawitz beziehen.

1. Die Vorstadien der kleinzelligen Infiltration.

Wenn man über die ersten Anfänge dieser kleinzelligen Infiltration Aufschluss erhalten will, so ist es naheliegend, zunächst die äusserste Randzone der Carcinomwucherung darauf hin zu betrachten. Bei einem im Fortschreiten begriffenen Tumor wird man dort immer den frischesten Theil des Prozesses finden, und schon die Erwägung, dass an derselben Stelle, wo wir heute dieses Anfangsstadium der zelligen Infiltration sehen, sich später ein dem Tumor näher gelegener Theil derselben Zellinfiltration und noch später das Stroma mit dazwischen liegenden Krebszellen findet, müsste uns veranlassen, auf demselben Wege auch die verschiedenen auf einander folgenden Stadien der Entwicklung der kleinzelligen Infiltration zu suchen.

Zwar complicirt das manchmal höchst ungleichmässige Wachsthum, welches die Carcinome an den verschiedenen Stellen ihrer Randzone zeigen, natürlich auch den Befund der kleinzelligen Infiltration. Wer oftmals von verschiedenen Stellen der Randzone desselben Tumors untersucht hat, der weiss, wie höchst schwankend das Bild dort sein kann. Einmal enthält bei demselben Tumor das Gesichtsfeld eine sehr reichliche Menge von Mitosen in den epithelialen Kernen, das andere Mal sehr wenige; ebenso liefern die regressiven Erscheinungen der Fettmetamorphose, die an einzelnen Stellen der Randzone vorhanden sind, an anderen fehlen, einen Beweis für die bedeutenden Differenzen der Wachsthumsenergie der verschiedenen Stellen. Eine eingehende Berücksichtigung dieser complicirten Verhältnisse würde uns jedoch zu sehr in das Gebiet der Theorien führen; ich hebe sie nur deshalb hervor, um die Verschiedenheit in dem Verhalten der kleinzelligen Infiltration dadurch zu erklären.

Man findet nun des öfteren Carcinome, bei denen das Bild der zelligen Infiltration dadurch sehr vereinfacht wird, dass dieselbe vorzugsweise, stellenweise sogar ausschliesslich, aus den erwähnten schmalen schlanken Kernen besteht, die hierbei als die erste Entwicklungsstufe der Zellenbildung zu betrachten sind.

Solche Bilder der zelligen Infiltration sah ich an der Randzone von Krebsen der verschiedensten Organe, wie Uterus,

Mamma, Lippe, Gaumen u. s. w. Einige Beispiele führe ich in Kürze an.

Bei einem Carcinom des weichen Gaumens, einem typischen Cancroid, dessen Plattenepithelien sehr reichliche Mitosen zeigen, bestehen die Zellformen der kleinzelligen Infiltration und des Stromas durchweg aus den beschriebenen kleinen schmalen schlanken Kernformen, die in den Verlauf feiner dünner Bindegewebsfasern eingelagert sind. In der allernächsten Nähe der epithelialen Wucherung bieten dieselben ein etwas anderes Aussehen dar, wie in den weiter davon gelegenen Theilen. Während hier das fibröse Gewebe zwar entschieden kernreicher ist als normal, gleicht es doch nach Aussehen und seinem Verhalten Farbstoffen gegenüber dem ruhenden Gewebe. Die Fasern sind breit und lassen den welligen Verlauf des ruhenden normalen Bindegewebes erkennen. Anders in der allernächsten Umgebung der Epithelwucherung. Dort sind die Fasern bedeutend schmäler und feiner und die in ihnen liegenden Kerne gleichfalls schmäler und länger. Die dünnen Fasern bilden hier mehrfach ein Netzwerk feiner Fibrillen, in welches Kerne derart eingelagert erscheinen, dass von einem Kerne gelegentlich 6—8 dünne Fäserchen ausgehen. Andere Zellformen, nemlich ausgebildete Bindegewebszellen und kleine Zellen mit kleinem rundem, chromatinreichem Kern, sind nur vereinzelt vertreten. Da trotzdem die Kerne der Epithelien nun recht zahlreiche Mitosen aufweisen und klinisch eine sehr schnelle Entwicklung der Neubildung beobachtet wurde, so kann der Einwand, dass es sich etwa um einen Uebergang in Narbengewebe handeln könne, nicht gemacht werden.

Ganz ähnliche Verhältnisse fand ich bei einem Uteruscarcinom einer älteren Frau. Die Krebsalveolen sind mit grossen platten Epithelien dicht angefüllt, deren Kerne eine sehr grosse Anzahl von Mitosen aufweisen. Während die grösseren Alveolen und Epithelzapfen durch eine Art Kittleiste gegen die Umgebung in ähnlicher Weise scharf abgegrenzt sind, wie dies bei Drüenschläuchen durch die Membrana propria geschieht, verliert die alveoläre Struktur an der Grenze der Neubildung an Deutlichkeit; die Epithelien liegen hier mehrfach vereinzelt oder in langen schmalen Zügen ohne diese scharfe Begrenzung. Die kleinzellige Infiltration des Tumors besteht fast ausschliesslich aus kleinen

schmalen, neben vereinzelt kleinen runden und ovalen Kernen; die grösste Mehrzahl derselben ist aber in den Verlauf von Fasern eingelagert oder steht mit diesen oder dünnen Fibrillen in Zusammenhang. Gelegentlich sieht man von einem einzigen Chromatinpartikelchen eine ganze Anzahl intensiv gefärbter, sehr dünner Fibrillen ausgehen, die nach verschiedenen Richtungen höchst unregelmässig zwischen den Bündeln des fibromusculösen Gewebes verlaufen. Stellenweise zeigen diese dicht neben einander liegenden Kerne die denkbar verschiedensten Grössen und unregelmässigsten Formationen; es sind rundliche, ovale, längliche, gebogene, mit spitzen oder buckligen Prominenzen versehene Formen. Die Faserbündel, in deren Verlauf sie eingelagert sind, haben vielfach eine beinahe ebenso starke Verwandtschaft zu Farbstoffen, wie Saffranin, Fuchsin u. s. w., wie die Kerne selbst. Hierdurch kommen jene eigenartigen Bilder zu Stande, die als Spiessfiguren, Entzündungsspiesse u. s. w. schon bekannt sind. Auch der Atlas von P. Grawitz zeigt ähnliche Figuren auf Tafel XX, Platte 1, 2, 3 und Tafel XXI Platte 1, wo Bilder von einem ganz frischen, über Nacht entstandenen Erysipel dargestellt sind. Ich habe dieselben auch bei anderen Carcinomen, Entzündungs- und aseptischen Heilungsprozessen wiederholt angetroffen.

Durch eine besondere Gleichmässigkeit in den Formen der Kerne der kleinzelligen Infiltration zeichnete sich ein metastatisches Carcinom des Unterarmes aus, bei welchem der Primärtumor ein Cancroid der Lippe war. Die grossen epithelialen Zellen der Alveolen, die vielfach zu Cancroidperlen gruppiert sind, enthalten eine sehr reichliche Anzahl von grossen und deutlichen Kerntheilungsfiguren. Nur an der Grenzzone des Carcinoms findet sich in dem Stroma eine ganz geringe Anzahl kleiner runder Kerne mit kleinem Zellleib; unter einer grossen Anzahl von Präparaten fand ich in diesen Zellen ein paar vereinzelte karyokinetische Kerntheilungsfiguren. Sonst besteht das Stroma und die sehr reichliche kleinzellige Infiltration aus schmalen länglichen Kernen von verschiedener Grösse, die, wie die Saffraninfärbung ergibt, theils in den Verlauf von elastischen Fasern eingelagert erscheinen, theils der Randzone von leimgebenden Bindegewebsbündeln angehören. Es finden sich unter ihnen so-

wohl solche, die sich intensiv und diffus gefärbt haben, wie auch solche, bei denen die Rothfärbung auf die Kernmembran und körnigen Chromatinpartikelchen beschränkt ist. Bei einer gewissen Gleichmässigkeit in der äusseren Form tritt aber ein Unterschied in der Grösse sehr hervor. Von den relativ grossen, beinahe bläschenförmigen Gebilden, die an der Grenzzone der Bündel liegen, sieht man Uebergänge bis zu den allerkleinsten Formen in Gestalt von kleinen strich- oder punktförmigen Chromatinpartikelchen.

Ich könnte diese Beschreibung mit geringen Modificationen noch bei einer Anzahl von weiteren Präparaten wiederholen. Wer die Randzone von Carcinomen in einer grösseren Zahl von Fällen untersucht, wird sicherlich dieselben Bilder finden. Die erste Lieferung des Atlas von P. Grawitz, die eine Anzahl von Carcinomen photographisch wiedergiebt, veranschaulicht auf Tafel IV, Platte 1 und Tafel V, Platte 2 Bilder, welche diese kleinen, länglichen, in Fasern gelegenen Kernformen enthalten. In meiner Abhandlung (dieses Archiv, Bd. 129) stellt Figur 3 ein Mammacarcinom dar, bei welchem an der Randzone der Epithelwucherung derartige schmale Kerne gleichfalls zahlreich vertreten sind.

Die vorher beschriebenen Bilder ergaben gegenüber den wenig zahlreichen, mit Kern und protoplasmatischem Zellleib versehenen Zellformen eine solch reichliche Menge von kleinen schmalen, in Bindegewebs- und elastischen Fasern gelegenen Kernen, dass dieselben an diesen Stellen als der wesentlichste Theil der kleinzelligen Infiltration zu betrachten sind. Die Beurtheilung der Entstehung derselben ist somit in diesen Fällen dadurch sehr vereinfacht, dass wir es nur mit einer Art von Zellen oder besser gesagt von Kernen zu thun haben, die ohne eine Spur von Zellleib von der gleichmässig gefärbten Grundsubstanz dicht umgeben oder bei fibrösen Geweben in den Verlauf der Fasern eingeschlossen liegen. Dass diese Kerne in loco aus der Grundsubstanz entstanden und wirklich als die erste Entwicklungsstufe der kleinzelligen Infiltration zu betrachten sind, will ich als den wichtigsten Theil dieser Abhandlung erörtern, nachdem ich zuvor den Nachweis geführt habe, dass die übrigen bekannten Factoren der mitotischen und amitotischen

Kerntheilung und der Zellenwanderung nicht zur Erklärung der zelligen Infiltration ausreichen.

II. Die ausgebildeten Zellformen der kleinzelligen Infiltration.

Die ausgebildeten, mit Kern und Zelleib versehenen Zellen der zelligen Infiltration bieten an Grösse und Form erhebliche Varietäten. Wenn ich die beiden Extreme, zwischen denen es Uebergangsbilder in allen Entwicklungsstufen giebt, kurz charakterisire, so handelt es sich hier einerseits um grosse Zellformen mit relativ grossem Zelleib und ovalem bläschenförmigem Kern und andererseits um kleine Gebilde mit geringem, oft sehr minimalem Zelleib und chromatinreichem kleinem rundem oder kleeblattförmig getheiltem Kern. Die ersteren sind als die prä-existirenden fixen Bindegewebszellen, die letzteren in Folge der Aehnlichkeit ihrer Formen als Wanderzellen angesehen und die Entstehung der übrigen hat man sich bisher auf karyokinetischem oder auch amitotischem Wege gedacht. Es soll auch das Vorkommen dieser letzterwähnten Art von Zellenbildung eben so wenig gänzlich in Abrede gestellt werden, wie die Möglichkeit einer Einwanderung von Blut- und Lymphzellen. Wer jedoch mit diesen beiden Factoren die Entstehung der kleinzelligen Infiltration für genügend erklärt halten will, der müsste zuvor die folgenden drei Fragen erörtern:

1. Rechtfertigt der Befund an Mitosen die Annahme der Entstehung eines grösseren Theiles der Zellen auf diesem Wege?

2. Können nicht leukocytenähnliche Zellgebilde in loco entstehen?

3. Wie entstehen die oft an der Peripherie sehr zahlreich gelegenen, vorher als die Vorstadien der kleinzelligen Infiltration bezeichneten kleinen schmalen Kerne und was wird aus ihnen?

1. Rechtfertigt der Befund an Mitosen die Annahme der Entstehung eines grösseren Theiles der Zellen auf diesem Wege?

Der Reichthum an Theilungsfiguren in den epithelialen Kernen, ist, wenn es sich um frisch fixirte Objecte handelt, in den meisten Carcinomen ein sehr grosser. Um so auffälliger

muss es erscheinen, dass die Zellen der kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen Mitosen nur ganz vereinzelt aufweisen. An sehr zahlreichen, gut fixirten und gefärbten Präparaten, die ich neuerdings wiederum auf diese Frage hin durchmustert habe, konnte ich sehr oft ein vollständiges Fehlen oder höchstens ein nur vereinzelt Vorkommen von karyokinetischen Figuren constatiren. Hansemann ist (dieses Archiv, Bd. 133, S. 147) zu entgegengesetzten Resultaten gekommen. Er hat „bei jedem geeignet präparirten Carcinom, dessen Stroma eine wirkliche Zellvermehrung gegenüber dem Mutterorgan aufwies, in diesem Stroma Mitosen gefunden, manchmal sogar in erheblicher Anzahl“. Ob es sich in diesen Fällen nicht um eine Complication von acuter Entzündung und Geschwulstwucherung gehandelt hat, entzieht sich meiner Beurtheilung, da Hansemann keinerlei nähere casuistischen Angaben macht. Ich hege aber deshalb die Vermuthung, dass etwas Derartiges in Frage kommt, weil ich bei Phlegmonen, frischen Wunden u. s. w. mit derselben Präparationsmethode sehr häufig reichliche Mitosen im Bindegewebe gefunden habe. Auch ein Vergleich mit der kleinzelligen Infiltration bei Sarcomen liefert bereits ganz andere Resultate. Der Befund an Mitosen ist bei schnell wachsenden Sarcomen entschieden reichlicher wie bei den Carcinomen. Bei dem später zu besprechenden Sarcom der Mamma finden sich mehrfach in demselben Gesichtsfeld eine Anzahl von Mitosen sowohl in den Geschwulstzellen, wie in den Bindegewebszellen der nächsten Nachbarschaft. Dieser minimale Befund an Bindegewebsmitosen beim Carcinom, der im Vergleich mit den reichlichen Kerntheilungsfiguren in den epithelialen Krebszellen, ebenso wie im Vergleich mit anderen Prozessen im Bindegewebe selbst, als auffallend geringfügig bezeichnet werden muss, verdient sicher für die Genese der kleinzelligen Infiltration besondere Berücksichtigung. Jedenfalls ist er keineswegs ausreichend, bei Carcinomen mit einigermaassen reichlicher Zellinfiltration der Umgebung uns eine Erklärung für die Entstehung eines wesentlichen Theiles dieser Zellgebilde zu geben.

Dass eine Zellvermehrung auf amitotischem Wege hierbei eine besondere Rolle spiele, ist eben so wenig aus den Befunden zu erschliessen. Etwaige Uebergangsformen, bei denen Kerne

oder Zellen noch protoplasmatischen Zusammenhang zeigen, finden sich höchstens vereinzelt; vielmehr sind dort, wo bindegewebige Grundsubstanz zwischen den Zellen liegt, die letzteren stets durch Fasern der Art getrennt, dass die Annahme einer einfachen Kern- oder Zellenabschnürung für das derbe Faser-
gewebe gar nicht in Frage kommen kann.

2. Können leukocyten- oder lymphocytenähnliche Zellformen in loco entstehen.

Die früheren Untersucher, welche diese Zellen sämmtlich als eingewanderte betrachteten, haben zur Entscheidung dieser Frage vornehmlich solche Stellen ausgewählt, an welchen die zellige Infiltration am weitesten vorgeschritten war, an welchen also die Zellen sehr zahlreich und beinahe ohne Zwischensubstanz dicht neben einander lagen. Ueber irgend welche genetische Beziehungen zu der Grundsubstanz und den Zellen des Gewebes konnte man daher hier keinen Aufschluss erhalten. Die Möglichkeit, dass Gewebszellen die vorbenannten wanderzellenähnlichen Formen annehmen, ist von zahlreichen Autoren anerkannt. Einen sehr werthvollen Beitrag zu dieser Frage hat Flemming (Ueber die Bildung von Richtungsfiguren in Säugethiereiern beim Untergang Graaf'scher Follikel. Arch. f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte. 1885) geliefert, der die Veränderungen der Graaf'schen Follikel bei ausgewachsenen Thieren beobachtete. Flemming sagt: „unter den grösseren Follikeln fallen fast in jedem Längsschnitt des Eierstocks einige durch eine ganz eigenthümliche Beschaffenheit des Epithels auf“. Er fand „kleine compacte Brocken von stark chromatischer Substanz, die sich in einer grossen Zahl von Follikelepithelzellen an Stelle der Kerne befinden, bald einfach, bald mehrfach, in den verschiedensten Grössen und theils von runden, theils unregelmässigen Formen“. Den Vorgang der Bildung dieser Kernformen bezeichnet Flemming als Chromatolyse und sagt: „Ich wähle dabei absichtlich die Endung „lysis“ um anzudeuten, dass man es nicht bloß mit einem Zerfall der chromatischen Substanz und weiter der Zellen zu thun hat“. Auch Flemming weist die Möglichkeit einer Verwechselung mit Leukocyten entschieden zurück. „Jede genauere Untersuchung zeigt die Verschiedenheit beider Dinge.“

„Ausserdem aber müsste, wenn ein Eindringen von Wanderzellen von aussen irgendwie bei dem Processus theilhaftig sein sollte, doch in der Theca der betroffenen Follikel auch eine besondere Zahl von Leukocyten gefunden werden; dies ist niemals der Fall.“ Aehnliche karyolytische Figuren sind beschrieben von Hermann am Haarbalg von Säugethieren, an Knorpelzellen an der Verknöcherungszone, ferner von Werner, Cornil und Demarbaix an Riesenzellen.

Unter den Geschwulstzellen findet man gar nicht selten, sowohl bei Carcinomen wie bei Sarcomen Gebilde mit getheiltem Kern und hat dort auch Gelegenheit, alle Uebergangsformen von den grossen epithelialen bis zu den verkümmerten leukocyitären Formen zu sehen.

In einem Lippenkrebs, welcher innerhalb der Cancroid-perlen diese Kernformen sehr reichlich enthielt, fanden sich: 1) chromatolytisch getheilte Kerne bei erhaltener Kernmembran in einem grossen Zelleib; 2) chromatolytisch getheilte Kerne, bei denen die Kernmembran fehlt, bei denen aber der Zelleib durch Grösse und Form, sowie durch Riffelung seines Randes den epithelialen Charakter verrieth; 3) chromatolytisch getheilte Kerne ohne Kernmembran mit kleinem Zelleib und unter diesen solche Formen, welche den Leukocyten glichen. Ebenso fand ich gelegentlich in grosszelligen Sarcomen zwischen auffallend grossen Sarcomzellen die leukocytenähnlichen Formen sehr reichlich vertreten.

Nicht nur diese Leukocytenformen sollen eingewanderte Zellen sein. Hansemann weist (dieses Archiv. Bd. 133) darauf hin, dass auch Geschwulstzellen active Locomotionen vornehmen und sagt dort: „wir wissen von der Wanderungsfähigkeit der Geschwulstzellen, eine Kenntniss, zu der Grawitz selbst in seiner Dissertation beigetragen hat“ Da Grawitz nun bei den 1873 dort mitgetheilten Untersuchungen nur bei 2 Lymphosarcomen Contractionerscheinungen von Zellen beobachtete, dieselben aber bei anderen Sarcomen und Carcinomen gänzlich vermisste und Locomotionerscheinungen von Zellen überhaupt nicht fand, so kann ein Leser diese Dissertation wohl kaum als einen Beitrag zur Kenntniss der Wanderungsfähigkeit der Geschwulstzellen ansehen. Ob ausser dieser Quelle noch andere literarische

Beweise für die von Hanseemann als feststehend angenommene Wanderungsfähigkeit von Geschwulstzellen vorliegen, ist aus den Angaben (a. a. O.) nicht zu ersehen.

Die Thatsache, dass man bei entzündlichen Prozessen leukocytenähnliche Zellgebilde zwischen den Epithelzellen der Epidermis manchmal in grösserer Anzahl findet, ist oft erwähnt, und als Beleg für die Möglichkeit der Wanderung dieser Zellen angeführt. Klebs hat beide Zellformen durch protoplasmatischen Zusammenhang verbunden angetroffen und daraus geschlossen, dass dort Leukocyten durch Abschnürung von Epithelien entstehen.

Dass die in dem katarrhalischen Secret der Schleimhäute enthaltenen leukocytenähnlichen Zellformen von den Epithelzellen der Schleimhaut abstammen, wies E. Neumann (Ueber flimmernde Eiterzellen. Centralblatt für die med. Wissensch. No. 24. 1876) an dem Secret der Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle bei Fröschen nach. Nachdem er durch Application einer $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ procentigen Osmiumsäurelösung eine katarrhalische Entzündung veranlasst hatte, fand er nach 24—28 Stunden Zellen, die mit den Epithelien die Cilienbekleidung gemeinsam hatten, im Uebrigen aber den Eiterkörperchen glichen. Aehnliche runde und birnenförmige Flimmerzellen wurden schon früher von Rindfleisch, Cornil und Ranvier und Brücke beschrieben. Socoloff (Ueber die Bildung der Eiterzellen und die Veränderungen der Membrana propria der Schleimhaut bei Entzündungen der Luftwege. Dieses Archiv. Bd. 68), der im Pathologischen Institut in Berlin die Herkunft der Eiter- und Schleimkörperchen auf der katarrhalisch entzündeten Schleimhaut einer experimentellen Untersuchung unterwarf, kam auch zu dem Resultat, dass dieselben in der Epithelschicht selbst entstanden seien. Die Untersuchungen dieser Autoren geben ein entscheidendes Zeugnis für das bestrittene Vorkommen einer wirklichen epithelialen Eiterung, welches allerdings mit dem exklusiven vasculären Ursprung der Eiterkörper nicht vereinbar ist.

Nachdem somit constatirt worden, dass aus epithelialen Zellen leukocytaire Formen hervorgehen können, kann das Vorkommen dieser Zellen zwischen den Epithelien nicht mehr als ausreichender Beweis für die Einwanderung der letzteren angesehen werden.

Da nun fast überall, wo in der Literatur gekerbte Kerne in Epithelzellen oder in Muskelbündeln beobachtet worden sind, die Erklärung als selbstverständlich betrachtet worden ist, dass Wanderzellen in die Gewebszellen eingedrungen seien, so weise ich hier auf die im Greifswalder pathologischen Institut gearbeitete Dissertation von G. Budde hin, in welcher die Entstehung dieser Zellformen in ihrer ganzen Aufeinanderfolge am lebenden Hornhautgewebe beobachtet worden ist. Die Untersuchung hat ergeben, dass an der herausgeschnittenen Hornhaut im Inneren der sternförmigen Hornhautkörperchen während der Beobachtungszeit sich Veränderungen vollziehen, welche mit der Bildung wandernder Protoplasmaklumpen abschliessen. Die Fixirung der erst im Verlaufe der Beobachtungszeit mit solchen Wanderzellen erfüllten Gewebsabschnitte ergab dieselben Kernformen, die in den ersten Stunden nach Impfung mit Tuberkelbacillen aufgetreten und im Atlas von P. Grawitz auf Taf. X und den benachbarten Tafeln dargestellt sind. Während das lebende Object einen anscheinend kernlosen amöboiden Körper zeigt, tritt nach der Fixirung und Färbung ein einfacher, doppelter, dreifacher oder gekrümmter Kern hervor, welcher durchaus den mehrkernigen Leukocyten gleicht. Diese Untersuchungsmethode dürfte wohl keinen Zweifel darüber lassen, dass alle diejenigen Autoren, welche gekerbte Kerne sogar in den Epithelien für eingewanderte bezeichnen, in Zukunft wirkliche Beweise dafür beizubringen haben. Auf den Unterschied zwischen wandernden Zellen, und solchen, die wirklich eingewandert sind, hat schon Stricker aufmerksam gemacht. In dem bindegewebigen Stroma der Krebse finden sich nun diese leukocyten- und besonders die lymphocytenähnlichen Zellformen gelegentlich recht zahlreich und liegen dann häufig in nächster Nähe der Grenze der Epithelwucherung dicht gedrängt. Hansemann spricht in diesem Falle von einem „Infiltrationswall, der sich vor die Carcinomzellen legt, und fast stets lymphoiden Charakter trägt“. Wer jedoch an gut fixirten und gefärbten Präparaten die Gestalt dieser Zellformen genau vergleicht, dem muss hier eine Differenz in der Grösse und Form der einzelnen Zellen auffallen, die man bei den Zellen der Blut- oder Lymphflüssigkeit nicht findet. Während die letzteren eine grosse Uebereinstimmung ihrer Zellen

aufweisen, findet man diese Gleichmässigkeit der Formen bei der kleinzelligen Infiltration nicht. Die Kernformen der kleinen Rundzellen, die man nach Cohnheim für Leukocyten hält, zeigen neben den Grössendifferenzen oft eine so auffallend unregelmässige Verklumpung des Chromatins, wie man sie bei den normalen Zellen der Lymphdrüsen oder des Blutes nie sieht. Auf diesen Unterschied der Formen hat unter Anderen auch E. Neumann (Farblose Blut- und Eiterzellen. Berliner klin. Wochenschr. No. 41. 1878) hingewiesen, der bei einem Fall von lymphatischer Leukämie die farblosen Zellen des Blutes mit den in Vesicatorblasen desselben Individuums befindlichen Eiterkörperchen verglich, und einen erheblichen Unterschied constatierte, der gleichfalls zwischen jenen und den im katarrhalischen Sputum des Patienten vorhandenen Zellen in gleicher Deutlichkeit hervortrat.

Fragen wir uns nun, wie kommt es, dass man diese Zellen, die allerdings oft eine grosse Aehnlichkeit, aber doch keine absolute Uebereinstimmung mit den Zellen des Blut- und Lymphstromes zeigen, für eingewanderte hält, und welche positiven Beweise sind bisher hierfür erbracht worden?

Bezüglich der bösartigen Geschwülste hat sich nie eine Arbeit intensiv mit der Frage der Herkunft dieser Zellen beschäftigt. Cohnheim, der die Emigrationstheorie lehrte, und in erster Linie ihre Verantwortung trägt, hat dieselben auch nur bei dem Capitel Entzündung zu beweisen sich bestrebt. Er beobachtete an dem unter dem Mikroskop gespannten Mesenterium mit Curare gelähmter Frösche, also unter ganz abnormen Verhältnissen, die Randstellung und den Austritt der farblosen und rothen Blutkörperchen aus den venösen Gefässen, und zog daraus den Schluss, dass jede Zellvermehrung bei der Entzündung durch eine Auswanderung von Blutzellen erklärt werden müsse. Zur Illustration citire ich seine Beweisführung bei dem Capitel Entzündung, wo er S. 256 (Allgem. Pathologie. 1882) wörtlich sagt: „Wie die farblosen Zellen, welche den Namen Exsudat- oder Eiterkörperchen erhielten, in die entzündlichen Ergüsse hineingekommen, darüber hat es im Laufe der letzten Decennien mehrere Theorien gegeben, auf deren eingehende Darlegung Sie heutzutage gerne verzichten werden, nachdem es gelungen ist,

den Durchtritt der farblosen Blutkörperchen aus dem Inneren der Gefässe in die Umgebung unter den Augen unmittelbar zu beobachten. Wir wissen jetzt, dass die Eiterkörperchen nicht blos, worauf Virchow schon vor sehr langer Zeit wiederholt und nachdrücklich hingewiesen, mit den farblosen Blutkörperchen in Gestalt und Eigenschaften vollkommen übereinstimmen, sondern dass sie eben nichts anderes sind, als extravasirte weisse Blutkörperchen.“

Welch weitgehende Schlüsse Cohnheim aber aus der einfachen Beobachtung des Durchtritts von Zellen durch die Venenwandung gezogen hat, sehen wir auf S. 338, wo er wörtlich sagt: „Aber wenn Sie von einer Wunde, die seit etwa 8 Tagen granulirt, oder aus einem etwa ebenso alten umschriebenen Exsudat der Bauchhöhle oder des Unterhautgewebes einen Tropfen Flüssigkeit unter das Mikroskop bringen, so werden Sie in der Regel zwischen zahllosen gewöhnlichen und etlichen verfetteten Eiterkörperchen noch eine beschränkte Anzahl anderer Gebilde sehen, die erheblich grösser sind als jene, von verschiedener Gestalt, kuglig oder mehr elliptisch oder auch unregelmässig geformt, einige mit einem grossen Kern, andere mit mehreren, einzelne sogar mit sehr vielen, dabei einige blass und feinkörnig, andere dagegen ganz grob granulirt. Was bedeuten diese Gebilde? und woher stammen sie? Denn aus dem Blute, aus den Gefässen können sie nicht gekommen sein, einfach deshalb, weil es ihresgleichen niemals im Blute giebt. Sie müssen ausserhalb der Gefässe entstanden sein, und da sie einerseits nur in den Entzündungsprodukten vorkommen, andererseits in diesen aber an jeder Localität des Körpers, so muss sich die Vermuthung unwillkürlich aufdrängen, dass es die Eiterkörperchen sind, aus denen jene ihren Ursprung genommen haben.“

Da nun Cohnheim bei Besprechung der Krebsgewächse zu der hier gegebenen „Beweisführung“ keine Ergänzung hinzufügt, so liegt es allen denjenigen Autoren, welche wie Hansemann die Einwanderung von Leukocyten wie eine bewiesene Thatsache behandeln, ob, ihrerseits einen wirklichen Beweis anzutreten, anstatt einen Ton anzuschlagen, als wenn wir mit unserem Zweifel an den zuverlässigsten Grundlagen der histologischen Wissenschaft rüttelten; denn es handelt sich nicht darum,

aus der Formähnlichkeit auf die Möglichkeit einer Einwanderung zu schliessen, sondern diese Deutung als die einzig mögliche nachzuweisen, wozu meines Wissens bisher auch nicht der Anfang gemacht worden ist.

Eben so wenig kann ich es als einen positiven Beweis ansehen, wenn Hanseemann eine gewisse Aehnlichkeit in den Kerntheilungsfiguren dieser beiden Zellenarten für die Identität derselben anführt.

Eine sichere Beurtheilung der Herkunft aller dieser wanderzellenähnlichen Gebilde ist ja zur Zeit noch mit grossen Schwierigkeiten verknüpft. Von Seiten der Grawitz'schen Schule ist aber bereits der positive Beweis erbracht, dass ein Theil dieser leukocytenähnlichen Zellgebilde unbedingt als Gewebszellen betrachtet werden muss.

In dem Atlas der pathologischen Gewebelehre von Grawitz ist auf Tafel XVIII, Platte 1 ein Präparat einer 24 Stunden alten Wunde bei Oelimmersion wiedergegeben, welches in einem spindelförmigen Zellleib Kerne erkennen lässt, die genau wie die Kerne von Leukocyten dreifach getheilt sind. Auf Platte 2 derselben Tafel, welche ein Präparat einer $3\frac{3}{4}$ Stunden alten Wunde bei sehr starker Vergrösserung (Zeiss, Oelimmersion und Ocular 8) wiedergibt, sieht man innerhalb und am Rande eines quergetroffenen Bindegewebsbündels eine Anzahl leukocytenähnlicher Zellgebilde von der verschiedensten Grösse und den auffälligsten Formen unterschieden. Wenn schon die Lage derselben innerhalb der Bindegewebsfibrillenbündel und der Zusammenhang mit elastischen Fasern nothwendig darauf hinweisen, dass wir es mit Gewebszellen zu thun haben, so sagt uns bereits ein Blick auf diese verschieden grossen Zellformen, dass, wenn die grösseren derselben etwa Leukocyten wären, dann die etwa um das 5fache kleineren Gebilde unbedingt etwas anderes sein müssten.

Unter den Zellen der kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen finden sich, besonders wenn man eine intensive Gegenfärbung der Grundsubstanz vorzunehmen pflegt, oftmals leukocytaire Zellformen in der Grundsubstanz mit derselben durch faserige Ausläufer verbunden, oder der Art in sich verbreiternde Bindegewebsfibrillen eingelagert, wie ich es in diesem Archiv, Bd. 129

beschrieben und Tafel II, Figur 2 abgebildet habe. Die Abbildung stammt von einem Carcinom der Nasenhaut. Man sieht dort in den Verlauf der Fasern eingelagert sowohl die kleinen schmalen länglichen Kernformen mit allen Uebergangsstadien bis zu ovalen bläschenförmigen Gebilden. Man sieht ferner leukocytenähnliche Formen mit drei- oder vierfach getheiltem Kern, und zwar liegen dieselben stellenweise frei ohne erkennbaren Zusammenhang mit den Fibrillen; stellenweise sieht man jedoch (rechts unten) dieselben der Faser der Art anliegen, dass ein protoplasmatischer Zusammenhang zwischen beiden besteht, oder man sieht sie in den Verlauf einer feinen sich an dieser Stelle verbreiternden Fibrille eingeschaltet.

Derartige Bilder findet man bei einer genaueren Färbung der Grundsubstanz gar nicht so selten, sowohl bei Carcinomen wie bei Sarcomen. Ich habe derartige Präparate und Photographie von einem grosszelligen Sarcom der Mamma einer älteren Frau.

Es handelt sich um eine Neubildung mit sehr grossen epithelähnlichen Geschwulstzellen. Der sehr umfangreiche, meist durch eine deutliche Zellmembran begrenzte Zellleib erscheint zum Theil hell, homogen, zum Theil körnig granulirt. Während bei den meisten die Zellmembran eine scharfe Zellgrenze markirt, fehlt dieselbe einem anderen Theile völlig, so dass es sich hier um diffus in das Protoplasma der leimgebenden Grundsubstanz übergehende grosse Protoplasmaklumpen handelt. Die meisten Kerne sind grosse bläschenförmige Gebilde mit einem oder mehreren Kernkörperchen. Vielfach liegen mehrere oder eine ganze Anzahl solcher bläschenförmigen Kerne dicht gedrängt zusammen; das Zellprotoplasma dieser grossen Zellen erscheint dann sehr feinkörnig granulirt und es fehlt ihnen meist die Zellmembran. Zwischen diesen Geschwulstzellen finden sich nun Bündel ruhender Grundsubstanz neben dünnen Bindegewebsfasern mit kleinen Kern- oder Zellformen der verschiedensten Art. Eine scharfe Trennung von Geschwulstzellen und bindegewebigem Theil des Tumors, eine alveoläre Struktur, ist jedoch nicht vorhanden.

Unter den in den Fibrillenbündeln gelegenen Kern- und Zellformen finden sich höchst unregelmässige schmale längliche

und gebogene, sowie eine Anzahl mit getheiltem Kern, von denen einige ohne Zellprotoplasma in den Fasern liegen, während andere mit einem sehr kleinen Zelleib sich zwischen denselben befinden.

Das Resultat unserer Untersuchungen ist also dahin zusammenzufassen, dass es erstens der trotz einer gewissen Aehnlichkeit bei aufmerksamer Betrachtung sehr in die Augen fallende Unterschied an Grösse und Form, zweitens der directe, gelegentlich sehr innige Zusammenhang mit den Fasern der Grundsubstanz ist, die uns veranlassen, diese Zellen für etwas anderes als Wanderzellen zu halten und uns für eine Entstehung *in loco* zu erklären.

3. Wie entstehen die oft an der Peripherie der kleinzelligen Infiltration sehr zahlreich gelegenen, vorher als die „Vorstadien“ derselben bereits beschriebenen kleinen schmalen Kerne und was wird aus ihnen?

Die Genese und die weitere Entwicklung dieser Kerne steht für die Beurtheilung der zelligen Infiltration deshalb im Vordergrund des Interesses, weil sie die erste Stufe der Entstehung dieser Zellen darstellen. Ich habe daher eine Beschreibung solcher Carcinompräparate, deren Peripherie fast ausschliesslich aus diesen Kernformen besteht, an die Spitze dieser Abhandlung gestellt.

Es fragt sich nun, können diese Bilder auch eine andere Deutung erfahren. — Man könnte ja vielleicht einwenden, dass es sich um an der Kante getroffene gewöhnliche fixe Bindegewebszellen handle (vergl. Referat von Ribbert. Deutsche Medic. Wochenschr. No. 13. 1894). Doch lässt sich dem entgegenhalten, dass sowohl bei normalem wie bei entzündetem Gewebe die Chance, von den Gewebszellen Ecken oder Kanten abzuschneiden, relativ gleich ist, und dass vor allen Dingen sich so keine Erklärung für die Thatsache finden lässt, dass diese kleinen länglich schmalen Kerne meistens in grosser Anzahl zusammen an der Grenze des Wucherungsherdes oder dort sich finden, wo wir dicht neben ihnen ruhende Grundsubstanz erblicken. —

Es liesse sich demnach vielleicht die Entgegnung machen, die Weigert (Artikel der Deutschen Medicin. Wochenschrift) erhoben hat, dass es sich hier nicht um die Entstehung von

Zellen aus Fasern, sondern um den umgekehrten Vorgang, um eine Rückbildung in Narbengewebe handele. Dieser Einwand wird durch solche Präparate widerlegt, die eine sehr starke zellige Infiltration ihrer Umgebung und sehr reichliche Mitosen ihrer Epithelien gerade an der betreffenden Randzone aufweisen, wodurch man zu der Annahme einer zur Zeit lebhaften Ausbreitung des Carcinoms berechtigt ist. Bei derartigen Carcinomen, von denen ich (dieses Archiv, Bd. 129) eine grössere Anzahl beschrieb, zeigten die äussersten Partien der zelligen Infiltration die erwähnten schmalen schlanken Kernfiguren in den Fasern liegend, während die der Epithelwucherung näher gelegenen Theile in der Hauptsache aus runden Zellformen bestanden, mit einem kleinen runden Kern (Typus c) oder kleeblattförmig getheilten Kern (Typus l), wie dies a. a. O. regelmässig aus den Protocollen hervorgeht.

Gerade diese Gruppe von Krebsen habe ich damals aus der Zahl der von mir untersuchten zur genaueren protocollarischen Beschreibung ausgewählt, da sie mir zur Klarstellung des Principis am geeignetsten zu sein schienen, ein Umstand, der allerdings Hansemann veranlasst hat, mich darauf aufmerksam zu machen, dass es auch Carcinome gäbe, welche gar keine zellige Infiltration ihrer Umgebung haben. Hierzu muss ich nun bemerken, dass ich seit über 2 Jahren die in den hiesigen Kliniken vorkommenden und zahlreiche von auswärts gelieferten Carcinomfälle systematisch der Art untersucht habe, dass ich immer von verschiedenen Stellen der Randzone des Tumors entnahm. Ich habe stellenweise einmal eine geringe kleinzellige Infiltration gefunden; ein vollständiges Fehlen derselben ist mir nie vorgekommen. — Doch ganz abgesehen davon, dass bei einer Untersuchung über das Wesen und die Bedeutung der kleinzelligen Infiltration bei Krebsen solche Stellen der Schnitte, welche gar keine zellige Infiltration haben, kaum Wesentliches zur Lösung dieser Frage beitragen können, so möchte ich dem gegenüber besonders hervorheben, dass gerade die schnell wachsenden Tumoren mit einer starken zelligen Infiltration ihrer Umgebung uns die frischesten Zustände dieser zelligen Infiltration zeigen, und dass für die Beurtheilung eines Prozesses immer die frühesten Anfänge den klarsten Aufschluss geben. —

Dieser Gesichtspunkt ist für die Beurtheilung der Entstehung der zelligen Infiltration in gleicher Weise maassgebend bei Carcinomen, wie bei Entzündungsprozessen, Wundheilung u. s. w. Als ich früher auf Veranlassung von Herrn Professor Grawitz Versuche über Wundheilung am Muskel und Nerven anstellte, da bildeten die Präparate, welche von 2—4 Stunden alten Wunden gewonnen waren, die besten Beweisobjecte¹⁾. In den Muskelfasern war in der nächsten Nähe der Wunde eine sehr auffällige Vermehrung der Kerne von kleiner schmaler länglicher Form aufgetreten, wobei die räumlich getrennte Lage der Kerne und das frühe Stadium des Prozesses die Möglichkeit einer Entstehung durch mitotische Theilung ausschloss, und wobei die Kleinheit der Kerne und die länglich schmale Form eine Verwechselung mit Leukocyten unmöglich machte (siehe Atlas von P. Grawitz, Taf. XIX. Platte 1). — In den Nervenfasern waren die Vorgänge an Axencylinder und Markmantel zu dieser Zeit noch vorwiegend degenerativer Natur, aber das Perineurium zeigt auch hier bereits eine ganz auffällige Vermehrung seiner Kerne, die gleichfalls kleine schmale längliche Form hatten.

Untersucht man frische, wenige Stunden alte Wunden der Haut, so findet man in dem derben Fasergewebe der Nachbarschaft der Wunde in nächster Nähe derselben längliche oder unregelmässig verklumpte Chromatingebilde, die theils am Rande der Bindegewebsbündel liegen, theils mit elastischen Fasern in Zusammenhang stehen. Diese elastischen Fasern sind dann, wie ihre vergrösserte Breite und ihr Verhalten Farbstoffen gegenüber zeigt, aufgequollen; man findet Kerne, die den Fasern anliegen und solche, die an den Umbiegungsstellen solcher Fasern liegen; vor allen Dingen findet man auch Kerne, die in den Fasern gelegen sind. Je weiter vom Wundrand, um so kleiner sind diese Kerngebilde. Zu äusserst liegen kleinste punkt- oder strichförmige Chromatinpartikelchen in Bindegewebs- oder elastischen Fasern.

Diese Gebilde können in Anbetracht des frühen Stadiums des Prozesses, in dem es anerkanntermaassen im derben Faser-

¹⁾ Wenn Ribbert (Deutsch. med. Wochenschr. No. 13) diesen Umstand so darstellt, als ob nur in den ersten Anfangsstadien die von uns beschriebenen Umbildungsvorgänge in der Grundsubstanz zu beobachten seien, so beruht diese Auffassung wohl auf einem Missverständniss.

gewebe Kerntheilungsfiguren noch nicht giebt und, da dort überhaupt theilungsfähige Zellen nicht in der Nähe liegen, nicht auf mitotischem Wege entstanden sein; gegen eine amitotische Kernabschnürung spricht aber ihre räumlich getrennte Lage. Der innige Zusammenhang mit den Fasern der Grundsubstanz weist ferner darauf hin, dass wir es mit Kernformen des Gewebes zu thun haben, die auch wegen der unregelmässigen Formen und ihrer sehr verschiedenen Grösse keine Wanderzellen sein können. Sollte das letztere doch jemand annehmen und es für möglich halten, dass etwa der Wachstumsdruck derartige Formveränderungen der eingewanderten Zellen des Blut- oder Lymphstromes zu Stande bringe, so müsste man auch die Consequenzen ziehen, und in Zukunft Wanderzellen definiren als Kerngebilde mit oder ohne Zellleib, innerhalb von Fasern wie an denselben gelegen, von der verschiedensten Grösse und den denkbar verschiedensten Formen. Da diese feinsten Chromatinpartikelchen, welche sich bei wenige Stunden alten Wunden an der Peripherie der zelligen Infiltration finden, eben so wenig eingewandert sein, wie von vorhandenen Zellen abstammen können, so sind wir zu der Annahme gezwungen, dass sie autochthon an Ort und Stelle innerhalb der Grundsubstanz entstehen.

Die soeben erschienene Abhandlung von Ribbert (Beiträge zur Histogenese des Carcinoms. Dieses Archiv. Bd. 135. S. 433) hat in dieser Frage bis zu einem gewissen Grad ähnliche Befunde mitgetheilt, mit einer allerdings etwas anderen Deutung. Ribbert sagt: „Es giebt eben in jedem Bindegewebe theils jene kaum sich färbenden, theils äusserst feine, schmale, aber Farbstoffe aufnehmende Kerne, die aber wegen ihrer geringen Masse nur wenig in's Auge fallen. Beide können bei entzündlichen und sonstigen Prozessen anschwellen, das zugehörige Protoplasma vermehrt sich gleichfalls und so tauchen in der That sehr schnell Zellen auf, die früher nur undeutlich hervortraten, die aber nach ihrer Vergrösserung gewiss auch weiterer Vermehrung fähig sind. Werden sie nun in so kurzer Zeit viel besser sichtbar als vorher, so imponirt uns mit einem Male das Bindegewebe durch seinen scheinbar ganz neu entstandenen Reichthum an Zellen. Aber diese waren ja doch schon vorher vorhanden, wenn auch in einem, wenn ich so sagen

soll, reducirten Zustände. Kann ich also in diesem Punkte Grawitz eben so wenig beistimmen, wie viele andere Beobachter, so ist mir doch so viel sicher, dass seine Befunde nicht nur auf Verwechslung mit neugebildeten und zugewanderten Elementen zu beziehen sind, sondern dass in der That in dem angedeuteten Umfange eine Art „Erwachen“ stattfindet, aber freilich nur so, dass bis dahin wenig entwickelte, oder in eine Art Reifezustand versetzte Zellen wieder grösser und vermehrungsfähig werden.“

Hiermit ist aber bereits eine nicht ganz unwesentliche Uebereinstimmung mit der von Grawitz gegebenen Deutung gefunden. Die Ribbert'sche Deutung ist lediglich dadurch different, dass sie sagt, die Kerne verschwinden bei der normalen Entwicklung des Gewebes nicht vollständig, sondern bleiben als verkleinerte chromatinarme Gebilde nachweisbar. Für einen kleinen Theil der embryonalen Kerne mag dies auch manchmal zutreffen. Zur Erzielung einer völligen Einigung wäre nur die Frage nöthig zu untersuchen, verschwindet nicht bei der normalen Entwicklung das Gros der Kerne so vollständig in der ruhenden Grundsubstanz, dass sie mit unseren besten und prägnantesten Chromatinfärbungen und Gegenfärbungen der Grundsubstanz nicht mehr deutlich zu machen sind, und kommen nicht bei progressiven Ernährungsstörungen wieder sehr zahlreiche Kerne zum Vorschein, deren Existenz vorher nicht nachzuweisen war? Wer diese letztere Frage an der äussersten Grenzzone von Carcinomen oder an der Randzone der zelligen Infiltration frischer, wenige Stunden alter Wunden verfolgt, der wird in der That an der äussersten Zone derartig feine, punkt- oder strichförmige Andeutungen von Chromatinsubstanz in den leimgebenden Bündeln zu Gesicht bekommen, dass dieselben mit den stärksten Vergrösserungen eben noch als Theile chromatischer Substanz dicht neben den chromatinfreien Bündeln fibrillärer Grundsubstanz zu erkennen sind; da man bei den frischen Wunden einen wenige Stunden alten, nach der Peripherie hin in schnellem Fortschreiten begriffenen Prozess vor sich hat, so folgt daraus, dass diese feinen Chromatinpartikelchen das ganz frische Produkt der Wundentzündung darstellen.

In der Gewebelehre überhaupt ist es seit ihren ersten Anfängen als zulässig betrachtet worden, die einzelnen Bestand-

theile einer Zelle, als da sind Membran, Zelleib, Kern und Kernkörperchen, auch solchen Gebilden zuzuschreiben, welche den einen oder anderen Antheil nicht erkennen liessen; so hat in der früheren Zeit Donders auch den spindelförmigen Bindegewebskörperchen eine Membran zugeschrieben, und hat aus dieser Membran die Bildung der elastischen Fasern hergeleitet. In ähnlicher Weise wird auch jetzt noch ein jeder Kern, der sich im reifen Fasergewebe findet, als der Mittelpunkt eines protoplasmatischen Zellkörpers gedacht, obgleich es leicht nachweisbar ist, dass dieser im jungen Gewebe allerdings vorhandene Zellkörper später in Grundsubstanz übergegangen ist. Da nun aber auch einschliesslich der kleinsten Kernfiguren das Cutisgewebe auf gleichem Raume ausserordentlich viel weniger Kerngebilde enthält, als es zur Zeit der Entwicklung besass, und da hierüber trotz aller sonstigen Meinungsverschiedenheiten Einigkeit besteht, so muss man folgerichtig auch schliessen, dass der Gehalt an Chromatinsubstanz für uns maassgebend ist, um den Kerngehalt eines Gewebes zu prüfen, und dass es nicht angängig ist, von dicken Bindegewebsbündeln, welche auch bei sorgfältigster Kernfärbung einen Chromatingehalt nicht zeigen, dessen ungeachtet das Vorhandensein zahlreicher Kerne und Zellen als solcher zu erschliessen. Wenn wir also bei Ernährungsstörungen auch in den vorher chromatinfreien dicken Fibrillenbündeln reichliche chromatinhaltige Körper zur Anschauung bringen können, so kann man nicht behaupten, dass hier Kerne oder gar Zellen in verkleinerter Gestalt bereits als solche gelegen hätten, sondern dass entweder im Heitzmann'schen Sinne ein Netzwerk bestanden habe, aus welchem die Kerne und Zellkörper hervorgegangen seien, oder mit unserer Darstellung, dass auch unabhängig davon eine Chromatin- und Protoplasmabildung aus der Substanz der Fibrillenbündel erfolgt ist.

Eine ganz eigenartige Erklärung für das Zustandekommen dieser Anfangsstadien der zelligen Infiltration ist nun (dieses Archiv. Bd. 133. Heft 1. S. 147) von Hansemann gegeben worden. Hansemann hat dort die sehr allgemein gefasste Erklärung abgegeben, dieselben Befunde auch gehabt zu haben; er stellt dieselben als eine „Verjüngung des Gewebes“ oder eine „Rückkehr zum embryonalen Zustand“ als etwas längst Bekanntes

hin¹⁾. Nun die Bezeichnung Rückkehr zum embryonalen Zustand ist allerdings früher oft angewandt worden. Dieselbe sollte aber dann nur besagen, dass das Gewebe wieder zellenreicher wird und sie giebt uns vor allen Dingen keinerlei Erklärung über den Modus, wie diese Rückkehr in den zelligen Zustand erfolgt. Nimmt man aber an, dass bei der Entwicklung des Individuums die Grundsubstanz durch eine directe Umwandlung des Zellprotoplasmas gebildet ist, und dass diese Grundsubstanz später auf irgend welche Reize hin wieder zellig werden kann, so ist man eher berechtigt, von einer Rückkehr in den embryonalen (= zelligen) Zustand zu sprechen wie Hansemann. Denn aus den Ausführungen Hansemann's ist zu entnehmen, dass es sich hier um keine Kernvermehrung, sondern lediglich um eine Aenderung des Volumens der Grundsubstanz einerseits und der zelligen Gebilde andererseits handeln soll, die ein Näherrücken der normaler Weise vorhandenen Kerne zur Folge habe. Diese Anschauung hat zur Voraussetzung, dass in dem alten Streite über die Entstehung der fibrillären Grundsubstanz diejenigen Untersucher Recht behalten hätten, welche die Zwischensubstanz als ein Abscheidungsprodukt ansehen, welches neben und zwischen die Zellen abgesetzt wird. Da bis in die neueste Zeit hin eine grosse Anzahl von namhaften Histologen im Gegensatz hierzu Beobachtungen mitgetheilt hat, welche für eine Umwandlung der Zellsubstanz selbst zu fibrillärer Grundsubstanz sprechen, so darf wohl nicht erwartet werden, dass diese überaus schwierige Streitfrage durch die negativen Angaben Hansemann's über die Entwicklung der *Membranae propriae* der Harnkanälchen endgültig entschieden sei. Ich beschränke mich also darauf, durch eine einfache mechanische Betrachtung für den hier in Frage stehenden Fall der Entstehung der kleinzelligen Infiltration die von Hansemann vertretene Grundanschauung als unzutreffend abzulehnen.

Ich citire ihn zunächst auf S. 164 wörtlich: „Wenn dagegen bei pathologischen Prozessen die Kerne anschwellen, während sich die Intercellularsubstanz verringert, so müssen im

¹⁾ Es wäre sehr wünschenswerth, wenn sich Hansemann darüber äussern wollte, bei welchen Autoren er diese Rückkehr zum embryonalen Zustand beschrieben findet. Sollte er etwa Stricker hierbei im Auge haben, so wäre ja damit der wesentlichste Theil seiner Polemik erledigt.

Schnitt natürlich sofort sehr viel zahlreichere Kerne sichtbar werden, als im normalen Gewebe, ohne dass eine wirkliche Vermehrung der Kerne oder Zellen stattgefunden hat.“ Wäre diese Auffassung richtig, so müsste bei progressiven Prozessen das Gewebe (die Gefässfüllung abgerechnet) an Volumen kleiner werden und bei der narbigen Schrumpfung müsste eine Volumensvergrößerung des Gewebes eintreten. Dass dieses nicht der Fall ist, soll eine kurze Mittheilung über Befunde an den bindegewebigen Haarbälgen in der Nähe eines Lippencarcinoms bei einem älteren Manne darthun.

An jedem menschlichen Haar ist der bindegewebige Haarbalg gegen das aussen liegende Bindegewebe durch seinen Faserverlauf ebenso scharf abgegrenzt wie gegen die Wurzelscheiden durch eine, den elastischen Häuten nahestehende, in frischem Zustande glashelle Membran, die Glashaut (vergl. Histologie Stöhr). Das Verhältniss von Volumenzunahme und Kernvermehrung lässt sich demnach hier durch Messung und Zählung bestimmen. Auf den Querschnitten, auf welchen gerade nicht eine Talgdrüse mitgetroffen ist, ergibt sich annähernd eine concentrische Schichtung der Wurzelscheiden und des Haarbalges um das Haar. Wenn man daher erstens den Inhalt des Kreises, welchen das Haar mit seinen Wurzelscheiden, und zweitens den Inhalt des Kreises, den diese Theile mit dem bindegewebigen Haarbalg zusammen bilden, mathematisch berechnet, und den ersteren vom letzteren subtrahirt, so erhält man den Flächeninhalt des auf dem Querschnitt getroffenen bindegewebigen Haarbalges. Gemessen habe ich mit dem Hartnack'schen Ocular 2 und Zeiss, Objectiv 16 mm, Apert. 0,30 für jeden dieser beiden Kreise 2 auf einander senkrecht stehende Diagonalen und ihre Summe durch 4 dividirt, um den Radius des Kreises zu erhalten. Die Differenz der Quadrate der Radien der beiden vorher angegebenen Kreise ergab dann mit der Zahl π multiplicirt den Flächeninhalt des auf dem Querschnitt getroffenen bindegewebigen Haarbalges.

Da bei dem zur Messung benutzten System (Hartnack'schen Zählocular 2 und Zeiss Objectiv 16 mm, Apert. 0,30) 100 Theilstriche des Oculars genau 60 Theilstrichen eines in 100 Theile getheilten Millimeters (Hartnack'scher Objectträger) entsprachen, so brauchte das Ergebniss der vorigen Rechnung nur mit $(\frac{3}{500})^2$

multiplieirt zu werden, um den wirklichen Flächeninhalt in Quadratmillimetern ausgedrückt zu erhalten.

Berechnet wurden: 1) Haarbälge in einer Entfernung von etwa 1 cm von der Grenze des Carcinoms. Der Flächeninhalt des bindegewebigen Haarbalges betrug hier

$$\begin{aligned} & (22^2 - 18^2) \cdot \pi \cdot (3/500)^2 = \\ & (484 - 324) \cdot \pi \cdot 36/1000000 = \\ & \frac{160 \cdot 36 \cdot \pi}{1000000} = 0,018 \text{ qmm.} \end{aligned}$$

Dieser bindegewebige Haarbalg enthielt 30 Kerne.

$$\begin{aligned} & (23^2 - 17^2) \cdot \pi \cdot (3/500)^2 = \\ & (529 - 289) \cdot \pi \cdot 36/1000000 = \\ & \frac{240 \cdot 36 \cdot \pi}{1000000} = 0,027 \text{ qmm.} \end{aligned}$$

Dieser bindegewebige Haarbalg enthielt 52 Kerne.

$$\begin{aligned} & (24^2 - 18^2) \cdot \pi \cdot (3/500)^2 = \\ & (576 - 324) \cdot \pi \cdot 36/1000000 = \\ & \frac{252 \cdot 36 \cdot \pi}{1000000} = 0,0265 \text{ qmm.} \end{aligned}$$

Dieser bindegewebige Haarbalg enthielt 44 Kerne.

2) Haarbälge in einer Entfernung von etwa 2—4 mm von der Grenze des Carcinoms. Der Flächeninhalt des bindegewebigen Haarbalges betrug hier

$$\begin{aligned} & [(27\frac{1}{2})^2 - (18\frac{1}{2})^2] \cdot \pi \cdot (3/500)^2 = \\ & (756,25 - 342,25) \cdot \pi \cdot 36/1000000 = \\ & \frac{414 \cdot 36 \cdot \pi}{1000000} = 0,046822 \text{ qmm.} \end{aligned}$$

Dieser bindegewebige Haarbalg enthielt 217 Kerne.

$$\begin{aligned} & (29^2 - 15^2) \cdot \pi \cdot (3/500)^2 = \\ & (841 - 225) \cdot \pi \cdot 36/1000000 = \\ & \frac{616 \cdot 36 \cdot \pi}{1000000} = 0,0696 \text{ qmm.} \end{aligned}$$

Dieser bindegewebige Haarbalg enthielt 365 Kerne.

$$\begin{aligned} & (37^2 - 25^2) \cdot \pi \cdot (3/500)^2 = \\ & (1369 - 625) \cdot \pi \cdot 36/1000000 = \\ & \frac{744 \cdot 36 \cdot \pi}{1000000} = 0,084144 \text{ qmm.} \end{aligned}$$

Dieser bindegewebige Haarbalg enthielt 210 Kerne.

Die vorstehende Rechnung zeigt, dass die Haarbälge in der nächsten Nähe des Carcinoms, gegenüber den etwas weiter davon entfernt liegenden eine auffällige Kernvermehrung zeigen; gleichzeitig damit ist aber eine ebenso auffällige Volumenszunahme des ganzen bindegewebigen Haarbalges zu constatiren, so dass von einem

blossen Näherrücken vorher vorhandener Kerne durch Schwinden der Grundsubstanz keine Rede sein kann.

Die Hansemann'sche Auffassung hätte überhaupt als Eventualität nur dann Berücksichtigung verdient, wenn es sich lediglich um mikroskopische Bilder von Geweben mit homogener Grundsubstanz handelte. Sie verliert allen Boden sobald man strukturreichere Gewebe vor sich hat. Ich kann mich also erst dann zu dieser Auffassung bekehren, wenn Hansemann nachweist, dass das Gewebe bei entzündlichen Prozessen an Volumen einbüsst, und dass das Granulationsgewebe bei der narbigen Schrumpfung eine Volumensvergrößerung erfährt.

Eine Betrachtung dieser mitgetheilten Befunde an den bindegewebigen Haarbälgen lässt sich auch gegen die vorher besprochene Auffassung Ribbert's anführen, dass alle diese zahlreichen Kerne in den vergrößerten bindegewebigen Haarbälgen bereits im Ruhezustand des Gewebes färbbar und mikroskopisch nachweisbar vorhanden gewesen und lediglich durch eine Anschwellung deutlicher geworden seien. Nach der vorstehenden Rechnung betrug in dem mitgetheilten Fall der Flächeninhalt der auf dem Querschnitt getroffenen bindegewebigen Haarbälge in einer Entfernung von etwa 1 cm vom Rande des Carcinoms durchschnittlich 0,02 qmm mit durchschnittlich 42 Kernen und in einer Entfernung von 2—4 mm 0,07 qmm mit 264 Kernen. Die dem Carcinom zunächst gelegenen bindegewebigen Haarbälge sind also $3\frac{1}{2}$ mal so gross wie die 1 cm von der Carcinomgrenze entfernt gelegenen, die Anzahl der Kerne in den ersteren war $6\frac{2}{3}$ mal so gross wie die Anzahl der Kerne in den letzteren. Die Kernzählungen habe ich bei diesen sämtlichen Haarbälgen mit Zeiss Ocular 4 und Objectiv 3,0 Apert. 0,95 vorgenommen. Wenn ich nun die 1 cm von der Carcinomgrenze gelegenen Haarbälge statt mit diesem System mit Zeiss Ocul. 8 und Oelimmersion betrachte, so erscheinen sie dadurch auch etwa $3\frac{1}{2}$ mal grösser und man müsste demnach, wenn die Auffassung Ribbert's von dem Vorhandensein sämtlicher Kerne im reducirten Zustande richtig wäre, dieselben Bilder bekommen, wenn man einmal die von der Carcinomgrenze entfernter liegenden kleineren, bindegewebigen Haarbälge mit Ocular 8 und Oelimmersion betrachtet und wenn man dann die der Carcinomgrenze

zunächst gelegenen, grösseren, bindegewebigen Haarbälge mit Ocul. 4 und Objectiv 3,0 Apert. 0,95 besichtigt. Dies ist aber keineswegs der Fall. Bei den letzteren sind und bleiben die Kerne in dem angegebenen Verhältniss zahlreicher als bei den ersteren, wo sie bei dieser stärkeren Vergrösserung lediglich räumlich weiter von einander getrennt erscheinen. Die kleinen schmalen Kerngebilde und Chromatinpartikelchen sind also, wie wir gesehen, weder Produkte einer bestimmten ungeeigneten Schnittführung bei Herstellung der Präparate, sie gehören auch nicht einem Rückbildungsprozesse in Narbengewebe an (Weigert) und sind auch unmöglich als bereits vorher vorhandene färbbare Körperchen nur durch das Schwinden der Grundsubstanz einander näher gerückte Gebilde zu erklären. An der Peripherie des Infiltrationsheerdes sind stets die kleinsten strichförmigen dieser Chromatinpartikelchen gelegen, die nur bei einer prolongirten Färbung in dünnen Farblösungen als solche zum Vorschein kommen. Etwas weiter centralwärts gelegen finden sich dann schon grössere Theile chromatischer Substanz, die bereits ausgesprochene Kernformen darstellen; und zwar giebt es dort solche, die noch diffuse Chromatinfärbung angenommen haben, neben solchen, bei denen sich die Färbung auf die Kernmembran und ein auf dem Durchschnitt sich als körnig präsentirendes Chromatinnetz beschränkt. Je weiter von der normalen Peripherie ab, und je näher dem Centrum, um so grösser erscheint das Gros der Kerne, um so mehr haben die letzteren eine bläschenförmige Gestalt, um so breiter erscheinen die Faserbündel, in denen diese Kerne liegen, und um so mehr gleichen diese Fasern nach Form und dem Verhalten Farbstoffen gegenüber einem protoplasmatischen Zellenleibe. Man kann, indem man auf diesem Wege, von der Peripherie centralwärts vorgehend, die zellige Infiltration bei Carcinomen oder Sarcomen durchmustert, die einzelnen auf einander folgenden Stadien der Reihe nach vor Augen bekommen, und somit bei den bösartigen Geschwülsten ebenso wie bei der Wundheilung eine ausgiebige Erklärung für das Zustandekommen der kleinzelligen Infiltration erhalten, die uns die bisher bekannten Factoren der mitotischen und amitotischen Kerntheilung, sowie die Leukocyteinwanderung nicht bieten.
